Aus dem Pathologischen Institut des Katharinenhospitals Stuttgart.
Vorstand: Prof. Dr. Siegmund.

Leberveränderungen bei der Basedow'schen Krankheit

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Kuno Wahl
aus Stuttgart

1937

Druckerei u. Verlag wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch, Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen.

Dekan: *Prof. Dr. Usadel.*

Berichterstatter: *Prof. Dr. Siegmund (Kiel)*
und *Prof. Dr. Dietrich (Tübingen).*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Schrifttum über Veränderungen der Leber bei der Basedow'schen Krankheit ist ziemlich gering. Es liegen meist nur vereinzelte Mitteilungen vor, die über Leberzirrhose und gelbe Leberatrophie berichten, deren Vorkommen aber meist nicht mit der Basedow'schen Krankheit in aetiologische Beziehung gebracht wird, sondern mehr als ein Nebenbefund aufgezeichnet ist. (Askanazy, Sattler, Marine und Lenhart). Eingehende Untersuchungen von Basedow-Lebern stellten Whartin und Weller an. Sie deuteten die Untersuchungsergebnisse mit der Diagnose einer „interlobulären, chronischen, parenchuymatösen Hepatitis". Die von vielen beobachteten Blutstauungen wurden zumeist als Insuffizienzerscheinungen des Herzens gedeutet. Kerr und Rusk berichten über das Zusammentreffen von akuter, gelber Leberatrophie und Basedow'scher Krankheit. Zimmermann berichtete über 3 Fälle von klinisch diagnostiziertem Morbus Basedow, von denen zwei im histologischen Bild der Schilddrüse eine deutliche Struma basedowificata zeigten, während der 3. Fall mehr das Bild einer Struma colloides darbot. Die dazu gehörigen Lebern zeigten zirrhotische Veränderungen, doch betont die Verfasserin ausdrücklich, daß sie nicht das typische Bild einer Laennec'schen Zirrhose darstellten. Insbesondere wurde bemerkt, daß das Bindegewebe nicht wie bei der klassischen atrophischen Leberzirrhose noch erhaltene Leberzellinseln ringförmig umgreift, sondern daß es mehr streifenförmig angeordnet ist. Ein stärkerer Umbau, sowie kompensatorische Hypertrophie von Leberzellen wurde nur in geringem Maße festgestellt. Kapillarerweiterungen mit Atrophie von Leberzellen wurden ebenfalls beobachtet und auf die Schwierigkeit hingewiesen, diese Kapillarerweiterungen als reine Stauungserscheinungen zu erklären, da ihre typische Lokalisation im Zentrum der Läppchen vermißt wird. Gleichwohl wurden diese Befunde mit Stauung in Zusammenhang gebracht, da von Seiten der Kreislauforgane (Herz) Gründe dafür vorhanden waren. Trotzdem ist die Verfasserin mit der Diagnose Stauungszirrhose nicht zufrieden, sondern nimmt endotoxische Störungen an, wobei sie auf Herxheimer hinweist, der der Ansicht ist, daß Toxine vom Darm her, besonders stark in den gestauten Bezirken angreifen.

Assmann beschreibt Leberschädigungen und Ikterus bei der Basedow'schen Krankheit, wobei das Auftreten von Ikterus als ein prognostisch sehr ungünstig zu verwertendes Ereignis anzusehen sei, was auch von Sattler bestätigt wird. Er fand im Mikroskop hochgradige Verfettung und teilweise starke Atrophie der Leberzellen mit gleichzeitiger Stauung. Die Leberzellen waren nur in der Peripherie der Leberläppchen gut erhalten. Auch er nimmt eine chemisch-toxische Schädigung des Leberparenchyms an, die er als tyreotoxische Schädigung auffaßt. Dazu beschreibt er noch eine Hyperplasie des lymphatischen Apparates, die sich hauptsächlich in einer Milzschwellung äußert. Auch klinische Leberproben deuten auf eine Beteiligung der Leber beim Basedow hin. R. Schmidt faßt die beim Morbus Basedow häufig und oft hochgradig auftretende Gelaktosurie als eine funktionelle Schädigung der Leber auf. Ebenso konnten Youmanns und Warfield in der Hälfte ihrer Fälle von Thyreotoxikosen mit Hilfe der klinischen Leberproben eine Leberschwäche feststellen.

Neuerdings hat R. Rössle in einer umfassenderen Arbeit die Verhältnisse in Basedow-Lebern beschrieben. Er untersuchte 30 Fälle, die teils nach Resection, teils innerlich oder gar nicht behandelt ad exitum gekommen waren. Zunächst fand er das Gewicht der Leber mit durchschnittlich 1230 g (statt etwa 1500 g) verringert, in einzelnen Fällen war das Gewicht bis auf 870, 885, 930, 990 g gesunken. Einen Zusammenhang mit geographischer Lage und Behandlungsart kann er nicht feststellen, da seine Befunde von verschiedenen Orten (Jena, Basel, Berlin) stammen und trotzdem gleiche oder ähnliche Befunde vorhanden sind. Um die mannigfaltigen Veränderungen einigermaßen zu ordnen, teilt er sein Material in 5 Gruppen ein. Diese sind:

1) Fälle mit alten Veränderungen
2) Schwache, langsam verlaufende Fälle
3) Rückfällige Veränderungen
4) Fälle mit frischen Veränderungen
5) Ungewöhnliche Fälle, Ausgänge in Zirrhose.

Aus Einteilung und Beschreibung dieser Gruppen geht schon hervor, daß die Veränderungen in Basedow-Lebern recht wenig einheitlich sind, und daß sie keineswegs regelmäßig sind. Als häufigste und einigermaßen charakteristische Veränderungen beschreibt Rössle Parenchymverluste in der subkapsulären Zone, die makroskopisch eine Runzelung der Leberkapsel erzeugen. Vielleicht kommt es, so meint Rössle, wegen den schlechteren Zirkulationsverhältnissen zu einer stärkeren Giftansammlung unter der Kapsel. Neben den sub-

kapsulären Parenchymverlusten kommt es aber auch zu solchen Verlusten des Parenchyms im Innern der Leber, denen eine Degeneration und Dissoziation der Leberzellen vorangeht. Diese Schädigung der Leberzellen tritt dort am deutlichsten in Erscheinung, wo Schädigungen der Kapillaren auftreten, die sich in Blutaustritten, perikapillaren Oedemen, Unregelmäßigkeiten und Knötchenbildung in der Kapillarwand kundtun. An so geschädigten Kapillaren gehen die Endothelien bald zugrunde, in einzelnen Fällen sah Rössle eine Ablösung und Umbildung dieser abgelösten Endothelzellen zu Monozyten. Im übrigen erleiden die Leberzellen verschiedene Schicksale; im Bereich der Läppchenmitte unterliegen sie einer braunen Atrophie, in perikapillaren Oedemen sehen sie wie angenagt, mazeriert und gekantet aus, daneben entstehen grobvakuolige und blasige Entartungen. In den Fällen, die sich einer gelben Atrophie nähern, treten auch Koagulationsnekrosen oft ganzer Balkenstrecken mit Verdichtungen und Färbungsumschlägen (Eosinophilie des Protoplasmas) auf. Glykogen fand Rössle niemals, was nicht verwunderlich ist, da das Glykogen in der Leber der Leiche bald schwindet und speziell von der Basedow-Leber bekannt ist, daß sie glykogenarm oder glykogenfrei ist (Romeis). Eine besondere Aufmerksamkeit widmet Rössle den Stellen, in deren Bereich Parenchymverluste aufgetreten sind (sog. „leere" Stellen). Hier gewinnt er bei manchen den Eindruck, daß der infolge des Schwundes von Leberzellen örtlich herabgesetzte Gewebsdruck zu einer „Entlastungshyperämie" führt. Manchmal ist die Entscheidung, ob eine „Entlastungshyperämie" oder eine Hyperämie infolge von Kapillarlähmungen vorliegt, sehr schwer zu treffen. Wo massig Leberzellen zugrunde gehen, können außer den Blutseen auch einfache Stauseen von Gewebsflüssigkeit entstehen. An den Stellen, wo die perikapillären Oedeme mit Zerfallserscheinungen der Leberepithelien einhergehen, glaubt Rössle die Exsudatnatur dieser Oedeme außer Zweifel stellen zu können. Eine Regeneration von Leberzellen findet übrigens nirgends statt.

Eine besonders charakteristische Veränderung sieht Rössle in der Verstärkung und Neubildung von Fasern. Hierbei handelt es sich aber nicht um eine Neubildung von Bindegewebsfasern mit nachfolgender Vernarbung im gewöhnlichen Sinne, wie sie das Ergebnis einer „organisierenden Entzündung" ist. Sondern diese Bildung von Fasern soll ohne Beteiligung von Fibroblasten zustandekommen. An den Stellen, an denen eine mit Erythropenie einhergehende, länger dauernde reine Plasmaströmung auftritt, schießen Fäserchen auf, die um noch erhaltene, dissoziierte Leberzellen ganze Faserkörbchen

bilden können. Diesen Vorgang faßt Rössle mit dem Begriff der Sklerose zusammen, da diese Vorgänge sich ohne Auftreten von Entzündungsvorgängen abspielen. Er weist in diesem Zusammenhang auf die Arbeiten von Doljanski und Roulet hin, die experimentell feststellten, daß sich in einem geronnenen Kulturmedium, wie es zur Züchtung von Geweben benutzt wird, auch ohne Anwesenheit von Zellen, Fasern und Fasersysteme bilden können. Rössle glaubt diese Beobachtungen auf die Vorgänge in der Basedow-Leber übertragen zu dürfen. Es würden sich also im zellfreien Exsudat der Basedow-Leber Fasern ohne Mitwirkung von Zellen (Fibroblasten) bilden, allein als das Resultat eines rein kolloid-chemischen Vorganges. Unter diesen Gesichtspunkten spricht Rössle bei den Veränderungen in der Basedow-Leber nicht von einer Hepatitis schlechtweg, sondern von einer „serösen Hepatitis". Er glaubt, daß diese Vorgänge nicht nur für das Zustandekommen der Sklerose in der Leber, sondern auch für andere Organsklerosen in Frage kommen könnten (z. B. bei der nodösen, nicht verfetteten Arteriosklerose, bei Elephantiasis). Zusammenfassend ergaben also Rössle's Untersuchungen über die Veränderungen in Lebern von Basedow-Kranken: Frische und alte Veränderungen im Lebergewebe, die als Thyreotoxikose aufzufassen sind. (zentroazinäre und perivenöse Nekrosen der Leberpithelien, sklerosierende Verödung der subkapsulären Zone). Herdförmige Veränderungen der Kapillaren und Kapillarwände, die zur „serösen Hepatitis" führen. Die aus akuten Vorgängen und chronischen Veränderungen hervorgehende Sklerose ist das Ergebnis eines faserbildenden Prozesses, der weitgehend von der Beteiligung faserbildender Zellen (Fibroblasten, Endothelien) unabhängig ist.

Ich hatte Gelegenheit, 2 zur Sektion gekommene Fälle, bei denen klinisch die Diagnose Morbus Basedow gestellt war, zu untersuchen.

Fall I.

Vorgeschichte: 35 Jahre alter Rechtsanwalt, der 1½ Jahre vor dem Tode ein schweres Kopftrauma erlitten hat. Seit dieser Zeit sich ständig steigernde Erscheinungen von nervöser Überregbarkeit bis zu allen klassischen Symptomen des Basedow, Grundumsatz hochgradig gesteigert, Haarausfall, Abmagerung, Glotzaugen.

Sectionsbefund: Chronischer Hydrocephalus infolge narbiger Verödung des Infundibulums durch alte Blutungen mit Atrophie der Hypophyse und Narben in den subthalamischen Zentren. Schilddrüse vergrößert, teils mit colloidhaltigen Follikeln, größtenteils aber solid und parenchymatös nach Art eines Basedowkropfes. Leber

etwas verkleinert, Oberfläche gerunzelt, von zahlreichen kleinen narbigen Einziehungen durchsetzt, zahlreiche frische Kapselblutungen. Auf dem Schnitt reichlich Blutungen und herdförmig eingesunkene, dunkelrot gefärbte Partien. Keine Cirrhose.
Histologischer Befund:

Schilddrüse: Typische Struma basedowificata mit schlecht färbbarem Kolloid, Papillenbildung des Epithels und polsterförmigen Epithelwucherungen. Im interstitiellen Bindegewebe finden sich lymphatische Anhäufungen.

Leber:

H. E. Praeparat: Mit schwacher Vergrößerung betrachtet zeigt sich die Struktur der Leber unregelmäßig verwischt. Das ganze Lebergewebe ist von kleinen bis größeren Blutungen durchsetzt, die sehr unregelmäßig lokalisiert sind. Manchmal gewinnt man den Eindruck, als wären die interlobulären Partien von Blutungen stärker befallen, als die intralobulären. Die Leberläppchen, am ehesten noch durch die Venula zentralis kenntlich, sind bisweilen zusammengefallen. Ihre peripheren Partien sind fast durchgehend von einer feingrobtropfigen Verfettung befallen, was besonders im Fettpraeparat deutlich zum Ausdruck kommt. Am besten sind die Zellen um die Zentralvene erhalten. Unter der Leberkapsel findet man, allerdings nicht überall, Schwund von Leberzellen und demzufolge ist die Leberkapsel an einzelnen Stellen leicht gerunzelt. Die Leberzellen selbst weisen in ihrer Färbbarkeit deutlich Unterschiede auf, im allgemeinen wird die Färbbarkeit von der Läppchenmitte zur Läppchenperipherie hin schlechter.

Am meisten interessieren die im Lebergewebe vorhandenen Blutungsstellen. Am besten sind sie gekennzeichnet, wenn man sie als fleckig bezeichnet, denn ihre Grenzen sind unscharf und vom Zentrum einer solchen Blutung ragen Säulen von Erythrozyten strahlenartig zwischen die Leberzellen hinein. Die größten dieser Blutungsherde waren übrigens schon makroskopisch als rote, unregelmäßig gelagerte Stippchen erkennbar. Bei diesen Blutungen kann man alte und frische unterscheiden. Die frischen sind dick voll von Erythrozyten, während die älteren weniger Blutelemente enthalten, ja diese Stellen sind oft nur noch daran erkenntlich, daß das diese „leere Stelle" umgebende Gewebe zusammengefallen ist, so daß eine längsstreifige Zeichnung des Lebergewebes zustande kommt. Zwischen diesen beiden Extremen findet man alle Übergänge. Dann fallen noch

eigenartige Stellen auf, an denen die Leberzellen ganz dissoziiert liegen, d. h., die Kapillaren und die Räume um die Leberzellen sind maximal erweitert, wobei die Kapillaren übrigens kein Blut enthalten. So liegen dort die Leberzellen, die auch sonst noch genauer zu beschreibende Veränderungen aufweisen, wie kleine Inseln und zwischen ihnen kommt das Gitterfasergerüst einigermaßen zum Vorschein. Es ist das histologische Bild sehr mannigfaltig und schon verschiedene Schnitte aus derselben Leber zeigen Unterschiede.

Wenn man nun die Leberzellen selbst und die Leberkapillaren genauer mit starker Vergrößerung betrachtet, ergeben sich noch interessante Einzelheiten. Die in nächster Nähe der Zentralvene gelegenen Leberzellen zeigen einen normalen, gut färbbaren Kern, auch ist der Anschluß zu den Nachbarzellen meistens gut erhalten. Dagegen zeigen diese Leberzellen durchgehend eine braune Granula in ihrem Protoplasma, die eine negative Eisenreaktion gibt, also im Sinne einer braunen Atrophie aufgefaßt werden muß. Geht man weiter zur Peripherie eines Läppchens, so beginnt eine zunehmende Verfettung der Leberzellen einzusetzen, die sich vom Bild der gewöhnlichen Fettleber höchstens dadurch unterscheidet, daß die auch hier noch gut gefärbten Kerne mehr im Zentrum der Zelle liegen geblieben sind, während sie ja bei der Fettleber von den in den Leberzellen entstehenden Fettröpfchen in typischer Weise an den Rand der Zelle gedrückt werden. Je weiter man jetzt zur Peripherie des Läppchens und besonders auf die Glisson'schen Dreiecke hin untersucht, desto stärker werden die Veränderungen der Leberzellen. Nicht nur die Färbbarkeit der Kerne nimmt ab, sondern man beobachtet eine blasige Entartung der Kerne, die dadurch auf das Doppelte, ja Dreifache normaler Größe heranwachsen, im Innern blaß gefärbt sind und zuweilen noch Chromatingranula enthalten. Die Kernmembran ist noch erhalten und färbt sich mit Hämatoxylin gut, meistens haftet ihr noch von innen Chromatinsubstanz an. Man wird wohl annehmen dürfen, daß die Kernmembran eines solchen „wassersüchtigen" Kernes schließlich platzt und der Kern damit vollends zugrunde geht. Die Grenzen dieser Leberzellen sind völlig verwischt, das Protoplasma ist in eine fein gekörnelte Masse verwandelt. Daraus resultiert das typische Bild einer Nekrose der Zellen. Es ist übrigens auffallend, daß die Kerne der in der Nähe liegenden Gallengänge tadellos gefärbt und strukturiert sind. Betrachtet man nun noch die Leberzellen im Innern und in der Umgebung der beschriebenen Blutungen so findet man Übergänge von normalen Zellen bis zu solchen, die die eben genannten Veränderungen, also blasige Ent-

artung der Kerne und verwachsene Grenzen nebst gekörneltem Plasma aufweisen. Die im Innern der Blutseen befindlichen Leberzellen liegen isoliert, ihr Plasma enthält oft sehr reichlich braune Granula (braune Atrophie), das Plasma selbst ist stark geschwunden, ja oft liegen nur noch von leichtem eosingefärbtem Rand umgebene Kerne oder sogar völlig entblößte Kerne zwischen den Blutzellen.

Was nun die Kapillaren betrifft, so fällt zunächst auf, daß sie recht oft ziemlich erweitert sind, ohne gerade viel Blutzellen zu enthalten. Ob diese Erweiterung durch eine Lähmung der Kapillaren oder durch die Atrophie der umgebenden Leberzellen oder durch beides bedingt ist, ist sehr schwer zu entscheiden. Die Kerne der Kapillarzellen sind durchweg gut gefärbt und in ihrem Aufbau nicht verändert. Bisweilen hat man den Eindruck, als wäre die Dichtigkeit der Kapillarröhrchen nicht mehr vorhanden. Sicher ist diese im Innern der Blutseen verlorengegangen, denn dort sieht man von Kapillaren überhaupt nichts mehr und kann ihren Verlauf höchstens noch nach der Lage der typisch länglichen Kapillarzellkerne ahnen. Pericapillare Oedeme konnten nicht in dem ausgeprägten Maße, wie sie Rössle beschreibt, gefunden werden.

Van Gieson-Praeparat: Das collagene Bindegewebe ist in dieser Basedow-Leber nicht im geringsten vermehrt, es sind nur die bindegewebigen Elemente der Glisson'schen Dreiecke und der Kanal spezifisch gefärbt. An den Stellen, an denen die Leberzellen atrophisch und zum Teil ganz geschwunden sind, ist das Gitterfasergerüst der Leber zusammengefallen, und tritt auch färberisch deutlich in Erscheinung. Man darf dies jedoch nicht mit echter Bindegewebsneubildung verwechseln, obwohl es auf den ersten Blick so aussehen könnte. Entzündliche Infiltrate, über die ja die Bindegewebsbildung geht, konnten nirgends festgestellt werden.

Silberpraeparat nach Bielschowsky-Maresch: Dieses Präparat, das zur Darstellung feiner Fasern dienen sollte, zeigt besonders an Stellen, an denen die Leberzellen dissoziiert liegen, sehr schön die Gitterfaserstruktur der Leber. Außer diesen in der Leber normal vorkommenden Fasern, kamen keine weiteren Fasern zur Darstellung.

Fettpraeparat (Scharlachrotfärbung): Fein bis grobtropfige Verfettung der Leberzellen hauptsächlich in der Peripherie der Läppchen.

Zusammenfassung des histologischen Befundes:

Im ganzen sind die Veränderungen gekennzeichnet durch unregelmäßig in der Leber verteilte Blutungen mit Atrophie und völligem

Schwund des davon betroffenen Lebergewebes, herdförmige Dissoziation der Leberzellen mit perikapillärem Oedem, Verfettung des Parenchyms und Kernblähung. Bindegewebige Indurationen im Sinne einer Cirrhose und Gallengangwucherungen wurden nicht festgestellt. Die Veränderungen sind in den subkapsulären Teilen stärker als in den zentralen.

Fall II.

35jährige Frau, klinische Diagnose: Thyreotoxikose, Psychose, Bronchitis, Herz- und Kreislaufinsuffizienz, Aspirationspneumonie, Kachexie, Morbus Basedow. Todesursache: Bronchopneumonie, Kachexie.

Sectionsbefund: Extreme Abmagerung, braune Pigmentierung. Mitralstenose und Insuffizienz, Hypertrophie und Erweiterung des rechten Ventrikels, offenes Foramen ovale. Bronchitis, Bronchopneumonie der Unterlappen. Struma basedowificata, Exophthalmus, Milz 190 g, geringer Enterokatarrh, Atrophie der Eierstöcke. Gewicht der Leber 900 g.

Mikroskopischer Befund:

Schilddrüse: Typische Struma basedowificata, fast kein Kolloid mehr vorhanden.

Herzmuskel: Braune Atrophie.

Ovarien: Atrophie des spezifischen Gewebes mit Bindegewebsbildung.

Leber: Die Veränderungen entsprechen im wesentlichen denen des Falles 1. Nur sind frische Blutungen seltener anzutreffen. Sie finden sich auch in diesem Fall vorwiegend unter der Kapsel. In den inneren Abschnitten der Leber findet man demgegenüber und in einem stärkeren Maße als bei Fall 1 atrophische Bezirke, in denen die Leberzellen sehr klein sind, ja stellenweise ganz fehlen, während die Kapillarwände außerordentlich deutlich in Erscheinung treten. Bei einer näheren Untersuchung kann man feststellen, daß zwischen Zellen und Kapillarwand eine eigentümliche, mit Eosin rötlich färbbare homogene Masse abgelagert ist, während die Kapillaren selbst nur mäßig erweitert sind. Stellenweise hat man den Eindruck, als ob innerhalb dieser Bezirke eine leichte bindegewebige Verdichtung stattfindet. Solche Stellen liegen gewöhnlich in nächster Nähe der Zentralvenen. Im van Gieson-Präparat kommen an diesen Stellen spezifisch rot gefärbte Faserstreifen, die sich in feinste Fäserchen auf-

teilen, zum Vorschein. Zwischen frischen herdförmigen Hyperämien, Bezirken mit ausgesprochenem perikapillärem Oedem und beginnenden Indurationen sieht man alle Übergänge. Die übrigen Leberzellen sind leicht verfettet und zum Teil mit braunem Lipofuszin beladen. Entzündliche Infiltrate sind nicht vorhanden.

Versuchen wir nun nach Rössle's und unseren Befunden uns eine Vorstellung über das pathologische Geschehen in der Leber eines Basedow-Kranken zu machen. Hierbei ist von vorneherein wichtig, für Basedow spezifische Veränderungen möglichst von solchen Veränderungen zu unterscheiden, die durch andere Momente bedingt sind. Es ist klar, daß irgend ein anderes Leiden, z. B. ein Herzklappenfehler, das noch neben dem Basedow besteht, ebenfalls seine Spuren in der Leber zurücklassen muß. So kann eine durch einen schweren Mitralfehler (oder Tricuspidalfehler)) bedingte Stauungsleber die für Basedow charakteristischen Veränderungen sehr überdecken. Die charakteristischsten Veränderungen findet man demnach in solchen Fällen, bei denen wirklich nur ein Basedow vorhanden war und den Tod herbeiführte. Die beiden untersuchten Lebern weisen Befunde auf, die auch mit den Befunden Rössles gut übereinstimmen. Zunächst sind die eigenartigen Blutungsherde einer Betrachtung zu unterziehen. Als Stauungsblutungen kann man sie nicht ansehen, da ihre unregelmäßige Lage, sowie das Fehlen von Stauungserscheinungen in den Zentralvenen dagegen spricht, was auch Zimmermann aufgefallen war. Somit scheinen Zirkulationsstörungen, soweit sie durch das Herz bedingt sein könnten, in diesen Basedow-Lebern keine Rolle zu spielen. Viel mehr Wahrscheinlichkeit besitzt die Annahme, daß es sich bei den Blutungen um rein örtlich bedingte Prozesse handelt. Dabei ist nun schwer zu sagen, ob diese Blutungen einfach durch die Läsion der Kapillaren oder dadurch zustande kommen, daß die die Kapillaren umgebenden Leberzellen zugrunde gehen und die Kapillaren dadurch den sie umgebenden Halt verlieren. Für eine Läsion der Kapillaren spricht jedoch Verschiedenes. Es treten erstens Nekrosen der Leberzellen auch an solchen Stellen auf, an denen keine Blutungen erfolgt sind, und zweitens findet man nicht selten gerade im Innern oder am Rande einer Blutung oft noch einigermaßen gut erhaltene Leberzellen, die gut färbbare Kerne haben und meist nur braun atrophisch sind. Rössle weist übrigens noch besonders auf die schwierige Deutung der Kreislaufverhältnisse in der Leber überhaupt hin, da auch agonale und postmortale Prozesse mit hereinspielen.

Wenn wir nun das Schicksal der Leberzellen selbst betrachten, so

ist ohne weiteres verständlich, daß diese im Innern und in der Umgebung der Blutungen dem Untergange geweiht sind, da sie infolge der völlig gestörten Blutzirkulation in ihren Ernährungsbedingungen stark gestört sind. Anders ist es an den Stellen, die nicht von Blutungen befallen sind. Hier ist besonders eigentümlich, daß der Grad der Veränderung in der Peripherie der Läppchen am stärksten und im Zentrum desselben am geringsten ist. Am Läppchenrande finden wir Kernentartung (Kernblähung) in den mittleren Partien Verfettung und um die Venula centralis braune Atrophie. Es fällt dabei sofort auf, daß diese Veränderungen in der Richtung des Blutstromes im Leberläppchen angeordnet sind. Kreist also im Blut ein die Leberzelle schädigendes Gift, so müssen die peripher gelegenen Leberzellen zuerst und am stärksten von diesem Gift angegriffen werden. Ob das Thyroxin als ein solches spezifisches Lebergift aufzufassen ist, muß nicht unbedingt angenommen werden. Man könnte die schädigende Wirkung ebensogut so erklären, daß die Leberzelle durch den Verlust des Glykogens gegen andere im intermediären Stoffwechsel entstehenden und auch vom Darm her kommenden Gifte sehr empfindlich wird. Daß das Thyroxin die Leber glykogenfrei machen kann, ist experimentell festgestellt (Romeis), es macht auch nach Michelozzi Muskeln und Herz glykogenarm. Das Glykogen ist heute nicht mehr als ein rein parablastischer Zelleinschluß der Leberzelle anzusehen, sondern sein Vorhandensein ist für die Funktion der Leberzelle unbedingt nötig (Krehl). Die schädigende Wirkung des Thyroxins ist also in der Hauptsache darin zu sehen, daß es die Leberzelle ihres Glykogens beraubt. Andererseits wird das Thyroxin selbst in der Leber abgefangen und entgiftet. O. Krayer beschreibt rasches Abfangen und teilweisen Abbau intravenös gespritzten Thyroxins in der Leber der Ratte. Gerlei konnte durch hohe subkutane Dosen (4 mg) starke Hyperämie und stecknadelkopfgroße Nekrosen in der Leber des Kaninchens feststellen.

Es muß übrigens die Hauptmenge der in die Leber gelangenden Gifte auf dem Wege der Pfortader dorthin gelangen, da nach L. Loeffler die A.hepatica einzig und allein die Gebilde der Glisson'schen Scheide und nicht das dazugehörige Leberläppchen versorgt. Das Leberläppchen ist somit in seiner Ernährung allein auf das Pfordaderblut angewiesen. Damit wird das ganze Problem der Thyroxinwirkung auf die Leberzelle noch weiter kompliziert, indem alle anderen Stoffwechselvorgänge mit im Auge zu behalten sind. Es wird dabei auch verständlich, daß der pathologisch-anatomische Befund keineswegs einheitlich sein kann, denn die in der Leber sich

abspielenden Vorgänge sind so mannigfaltig, daß ein einheitliches Resultat eigentlich kaum erwartet werden kann. In unserem 2. Fall war der Ablauf der Krankheit durch eine hinzugekommene Bronchopneumonie abgekürzt worden. Diese Leber stellt also noch kein eigentliches Endstadium dar. Es geht daraus hervor, daß man Veränderungen in der Leber schon frühzeitig annehmen muß, nicht erst, wenn der Basedow-Kranke in das Endstadium seiner Krankheit eintritt, was mir besonders auch für die Klinik der Basedow'schen Krankheit bedeutungsvoll erscheint.

Besondere Betrachtung verdient noch die von Rössle eingehend beschriebene „seröse Hepatitis", also eine Entzündung des Leberparenchyms ohne Beteiligung von zelligen Elementen. Es mag hier nicht erörtert werden, ob in diesem Falle der Begriff einer — itis, einer Entzündung überhaupt am Platze ist. Dies wird je nach den verschiedenen Anschauungen über den Entzündungsbegriff verschieden sein. Besinnt man sich auf ein ähnliches oder gleich vorkommendes pathologisches Geschehen im tierischen Organismus, so findet man z. B. eine gewisse Parallele mit dem Stadium der Anschoppung bei der croupösen Pneumonie. Auch dort findet zunächst eine seröse Exsudation in die Alveolen hinein statt und auch dort entwickeln sich Fasern, die schließlich besonders bei längerer Dauer der Lungenentzündung bindegewebig indurieren können. Weshalb sollte auch ein Unterschied zwischen dem Exsudat der serösen Hepatitis und dem in die Lungenbläschen ausgeschwitzten Exsudat der croupösen Pneumonie sein? Gewiß, das weitere Schicksal des Exsudates der croupösen Pneumonie ist dadurch ein anderes als das der serösen Hepatitis, daß hier die Toxine der Pneumococcen mit ihrer leukotaktischen Wirkung mitspielen. Es taucht damit die Frage auf, ob die seröse Hepatitis ein für sich abgeschlossener pathologischer Vorgang ist, oder ob die seröse Exsudation in der Basedow-Leber nichts anderes als eine beginnende Entzündung im klassischen Sinne ist.

Dazu könnte man sich vorstellen, daß der Tod eines Basedow-Kranken eben in diesem Stadium der serösen Hepatitis eintritt und so eine weitere Verwandlung des Exsudates unmöglich wird. Ist es aber trotzdem zur Sklerosierung einzelner Bezirke gekommen, so muß angenommen werden, daß das übrige Leberparenchym noch einige Zeit funktionstüchtig war. Auch die beschriebenen Ausgänge in Zirrhose können so verstanden werden, daß das Lebergewebe wenigstens in einzelnen Teilen noch funktionstüchtig blieb, so daß auf die seröse Hepatitis eine echte Vollentzündung sich anschließen konnte. Im allgemeinen gewinnt man nach den Schilderungen Rössles und

auch nach dem histologischen Bild unserer Fälle den Eindruck, daß das Endstadium der Basedow-Leber durch einen Zusammenbruch des Lebergewebes, der ziemlich rasch erfolgt, erreicht wird. Da nirgends regeneratorische Vorgänge der sonst gut regenerierenden Leberzelle vorhanden sind (man denke an die sog. Gallengangwucherungen und die kompensatorisch hypertrophischen Bezirke bei der Laennec'schen atrophischen Leberzirrhose) und die von Rössle beschriebenen faserbildenden Prozesse nicht als eigentliche vitale Vorgänge angesehen werden müssen, kann man ebenfalls schließen, daß zwischen dem Ausbruch der serösen Hepatitis und dem Eintritt des Todes keine allzulange Zeitspanne liegen kann. Das Lebergewebe bricht, nachdem schließlich alle Reserven und Abwehrmaßnahmen erschöpft sind, rapide zusammen.

Die Leber, die ein Hauptzentrum der Stoffwechselvorgänge darstellt, wird durch diese Befunde beim klinischen Bild der Basedow'schen Krankheit in den Vordergrund gestellt, da der Verlauf dieser Krankheit in hohem Maße von der Leistungsfähigkeit der Leber abhängt. Auch Rössle weist darauf hin, daß die Leberinsuffizienz für den Eintritt des Todes mit verantwortlich zu machen sei.

Der erste Fall erscheint übrigens geeignet, noch kurz einiges zur Pathogenese des Morbus Basedow zu erwähnen. Hier war der Basedow im Anschluß an ein Kopftrauma eingetreten. Während allmählich die allgemeine Meinung über die Basedow'sche Krankheit die Ursache in einer Überfunktion der Schilddrüse (Hyperthyreoidismus) erblickte, sind neuerdings auch Ansichten aufgetaucht, die diese Krankheit in engere Beziehung zum Nervensystem (speziell zum sympathischen Anteil des vegetativen Nervensystems) bringen. Insbesondere wurde diese Meinung laut, als man die engen Beziehungen des vegetativen Nervensystems mit den innersekretorischen Drüsen aufdeckte. Es wurde festgestellt, daß die Abscheidung des Thyroxins in der Hauptsache durch den Reiz der symphatischen Nervenfasern bedingt wird (Krehl). Es war vor allem das urplötzliche Auftreten eines Basedow nach psychischen Traumen aufgefallen. Schittenhelm spricht von einem „zentrogenen" Basedow. Ferner erwähnt Schittenhelm, daß Beziehungen zwischen Thyreotoxikose und Postencephalitis (postencephalitischem Parkinsonismus) anzunehmen seien. Es kann kein Zweifel sein, daß Fall I als ein zentrogener Basedow aufzufassen ist, und zwar als ein zentrogener Basedow im Anschluß an ein Kopftrauma (traumatischer Basedow). Die Stelle, an der das Trauma hauptsächlich eingewirkt hat, war die Gegend

des Jnfundibulums und der subthalamischen Zentren, von denen schon bekannt ist, daß man sie als Stoffwechsel- bzw. vegetative Zentren aufzufassen hat. Die Überfunktion der Schilddrüse, als dem Erfolgsorgan vegetativer (sympathischer) Innervation, wie sie bei der Basedow'schen Krankheit auftritt, erfährt damit einigermaßen eine Erklärung. Diese Erkenntnis führte sogar schon soweit, daß manche Chirurgen (nach einer Mitteilung von Usadel) den Basedow nicht mehr mit Resektion der Schilddrüse oder Unterbindung der Schilddrüsengefäße, sondern mit Durchschneidung des Halssympathikus behandelten. Wiederum tritt durch diese Befunde die biologische Einheit des neurovegetativ-hormonalen Nervensystems klar zu Tage. In einer Arbeit von Sunder-Plaßmann ist dies auch anatomisch dargetan worden, indem nachgewiesen wurde, daß das vegetative Terminalreticulum kontinuirlich von den einzelnen Gefäßwandzellen auf jede einzelne Drüsenzelle übergeht, sie aufs engste vermittels eines feinen Netzwerkes umfaßt und ohne Unterbrechung von Zelle zu Zelle zieht, und auf diese Weise alle Zellen zu einer funktionellen Einheit verbindet. Der gleiche Autor berichtet ebenfalls über die vegetativen Zentren im Mittelhirn, von denen aus die Steuerung der innersekretorischen Drüsen erfolgt. Er stellte nämlich fest, daß die Wirkung des thyreotropen Hormons der Hypophyse ausblieb, wenn er denHirnstamm seiner Versuchstiere durch Pernocton-Narkose ausschaltete. Von den Hormonen der Hypophyse hat man ja angenommen, daß sie durch Diffusion zu den vegetativen Zentren gelangen sollen. Scholderer machte auf „sekundäre Thyreosen" aufmerksam, die durch Überfunktion der Hypophyse (thyreotropes Hormon) zustande kommen.

Zusammenfassung.

Es werden zwei Lebern beschrieben, deren Träger an Basedowscher Krankheit erkrankt waren. Die Hauptveränderungen bestanden in unregelmäßig im Lebergewebe verstreuten Blutungen, mit Atrophie und völligem Schwund des davon betroffenen Lebergewebes, herdförmiger Dissoziation der Leberzellen und geringen perikapillären Oedemen, Verfettung des Parenchyms und blasiger Entartung der Kerne, besonders in den peripheren Teilen der Leberläppchen. Bindegewebige Indurationen im Sinne einer Zirrhose und Gallengangswucherungen wurden nicht festgestellt. Entzündliche Infiltrate waren nicht vorhanden. Die Veränderungen waren in der subkapsulären Zone stärker als in der Tiefe des Lebergewebes.

An Hand des ersten Falles wird auf die Pathogenese des Morbus Basedow kurz eingegangen, und auf den engen Zusammenhang zwischen Schilddrüse und den vegetativen Zentren im Mittelhirn hingewiesen.

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Siegmund, jetzt Ordinarius für Pathologische Anatomie in Kiel, für die freundliche Überlassung des Themas und für seine Mithilfe bestens danken.

Schrifttum.

Askanazy, M.: Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedow. Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1898 Bd. 65 S. 118.

Aßmann: Leber und Milz bei Morbus Basedow. Münch. med. Wchr. 1931, H. 6.

v. Bergmann, J.: Lehrbuch der inneren Medizin Bd. II.

Doljanski, L. und Roulet, Fr.: Studien zur Entstehung der Bindegewebsfibrille. Virchow's Archiv für path. Anatomie und Physiologie Bd. 291.

Gerlei, Fr.: Ann. d' Anat. path. 10, Nr. 5 (1933, Mai) zitiert bei Rößle.

Henke-Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie Band 5.

Kerr, W. J. und Rusk, G. Y.: Zitiert bei Rößle.

Krayer, O.: Archiv für experimentelle Pathologie 125, Heft 1/2.

Krehl, L.: Entstehung, Erkennung und Behandlung innerer Krankheiten. Bd. 1 Path. Physiologie.

Loeffler, L.: Der Bau des Leberläppchens, Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte Bd. 84, Heft 3 u. 4.

Marine und Lenhart: Zitiert bei Rößle.

Rößle, R.: Über die Veränderungen der Leber bei der Basedow'schen Krankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung anderer Organsklerosen. Virchow's Archiv f. path. Anatomie und Physiologie Band 291, Heft 1 und 2.

Romeis, B.: Biochemische Zeitschrift 1923 Band 135.

Schmidt, R.: Münch. med. Wschr. 1931 Nr. 25.

Schittenhelm, A.: Münch. med. Wschr. 1935 Nr. 12.

Scholderer, H.: Sekundäre Thyreosen. Klinische Wochenschrift 1935, Nr. 15.

Stöhr, Ph.: Lehrbuch der Histologie.

Sunder-Plaßmann, P.: Morbus Basedow, Schilddrüse und vegetatives N. S. Das neurovegetative-hormonale N. S. eine biologische Einheit. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie Bd. 244 Heft 10/11, 1935.

Zimmermann, E.: Leberzirrhose bei Morbus Basedowi. Inaugural-Dissertation. Robert Noske-Verlag in Leipzig.

Lebenslauf.

Ich, Kuno Wahl, bin am 25. Oktober 1911 in Stuttgart als drittes Kind des Gustav Wahl und der Maria Wahl (geb. Herzog) geboren. Die Elementarschule besuchte ich teils in Stuttgart, teils in Ulm a. D., wohin unsere Familie nach Ende des Krieges gezogen war. Dort besuchte ich zwei Klassen des Gymnasiums Ulm. Unsere Familie kam wieder nach Stuttgart und ich ging dann in das Eberhard-Ludwig-Gymnasium in Stuttgart, wo ich Ostern 1931 die Reifeprüfung ablegte. Mein medizinisches Studium begann ich an der Universität in Tübingen. Dort legte ich im Sommer 1933 die ärztliche Vorprüfung ab. Alsdann setzte ich meine Studien an der Universität München fort und kehrte im Herbst 1934 wieder nach Tübingen zurück, wo ich meine medizinischen Studien beendete. Das medizinische Staatsexamen legte ich im Herbst 1936 ab.